



TITLE:

Hepatic inflammation facilitates transcription-associated mutagenesis via AID activity and enhances liver tumorigenesis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Matsumoto, Tomonori

CITATION:

Matsumoto, Tomonori. Hepatic inflammation facilitates transcription-associated mutagenesis via AID activity and enhances liver tumorigenesis. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20249>

RIGHT:

This is a pre-copyedited, author-produced PDF of an article accepted for publication in 'Carcinogenesis' following peer review. The version of record [Tomonori Matsumoto, Takahiro Shimizu, Norihiro Nishijima, Atsuyuki Ikeda, Yuji Eso, Yuko Matsumoto, Tsutomu Chiba, Hiroyuki Marusawa. Hepatic inflammation facilitates transcription-associated mutagenesis via AID activity and enhances liver tumorigenesis. Carcinogenesis (2015) 36 (8): 904-913.] is available online at: <http://carcin.oxfordjournals.org/content/36/8/904>.

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	松 本 知 訓
論文題目	Hepatic inflammation facilitates transcription-associated mutagenesis via AID activity and enhances liver tumorigenesis (肝炎はAID による転写依存性の遺伝子変異導入を促進し肝発癌を助長する)		
(論文内容の要旨)			
研究の背景と目的： 慢性炎症は様々な機序を介して発癌を促進することが知られている。中でも、腫瘍細胞の発生に重要な役割を果たしているゲノム異常の生成に慢性炎症が深く関与していることが明らかとなってきた。事実、慢性炎症に曝露された上皮細胞には発癌に至る前から既に癌関連遺伝子に体細胞変異が蓄積していることが、様々なヒト上皮組織において示されている。 炎症により変異が生成する機序についてはまだ不明な点が多いが、その一つの機序として、慢性炎症刺激により上皮細胞に発現誘導された内因性の遺伝子編集酵素 Activation-induced cytidine deaminase (AID) が関与している可能性が示唆されている。これまでに、本来上皮細胞には発現していない AID が炎症刺激により肝細胞などの上皮細胞に発現誘導されること、AID が様々な遺伝子に変異を導入すること、AID の異常発現は肝癌などの上皮性腫瘍を惹起すること、などが明らかとなっている。そこで本研究は、肝細胞に発現した AID が炎症環境下で遺伝子変異を誘導する分子機序を検討し、炎症によるゲノム異常生成を介した発癌機構を明らかにすることを目的とする。			
方法： AID を恒常的に発現する AID トランスジェニックマウス (AID Tg) にチオアセトアミド (TAA) を 6 ヶ月間持続経口投与し、炎症性肝発癌モデルを構築した。慢性肝炎環境下で AID が変異を入れる標的遺伝子を、全エクソン解析を行い同定した。また、TAA 投与に伴う慢性炎症が、AID による変異誘導と肝腫瘍生成を亢進させるのかどうかを検討した。			
結果： AID Tg と野生型マウスに TAA を 6 ヶ月間継続投与して慢性肝炎を惹起させたマウスと、TAA 非投与の対照群を経過観察したところ、AID Tg と野生型マウスに惹起される肝炎の程度は同等であったが、TAA を負荷した AID Tg において顕著な肝発癌の促進が認められた。次に各マウスの非腫瘍肝を用いて全エクソン解析を行ったところ、野生型マウスでは TAA 投与後もほとんど遺伝子変異の蓄積を認めなかったが、AID Tg では、AID により生成される遺伝子変異数が慢性炎症刺激が加わることで増加していた。これらの結果は、慢性炎症が AID の変異導入作用を促進し、肝発癌を亢進させたことを示唆している。 AID は転写依存的にゲノムに変異を入れることが知られているため、各マウス肝の遺伝子の転写状態をマイクロアレイで検討したところ、TAA 投与による慢性肝炎に反応して多種の癌抑制遺伝子の転写亢進が認められた。興味深いことに、慢性肝炎を負荷した AID Tg では、転写が亢進した複数の癌抑制遺伝子に変異の蓄積が認められた。さらに慢性肝炎による癌抑制遺伝子の転写亢進と遺伝子変異蓄積の関連を明らかにするため、dual specificity phosphatase 6 (Dusp6)、early growth response 1 (Egr1)、inhibitor of DNA binding 2 (Id2) の 3 つの癌抑制遺伝子を対象に、ターゲットシーケンスを行うことで遺伝子変異の蓄積状態を詳細に検討した。その結果、これら 3 つの癌抑制遺伝子では、炎症刺激による転写亢進と相関して遺伝子変異の蓄積が増加していた。また、その変異形式の多くは AID による変異パターンと一致していた。			
考察： 慢性肝炎は癌抑制遺伝子を含む様々な遺伝子の転写を亢進させることで、AID による転写依存的な遺伝子への変異導入機会を高め、肝発癌を促進することが明らかとなった。			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>慢性炎症は様々な機序を介して発癌を促進するが、発癌につながる遺伝子異常を炎症が惹起する機序については不明な点が多い。申請者らは、肝細胞に発現した遺伝子編集酵素 Activation-induced cytidine deaminase (AID) が炎症環境下で遺伝子変異を誘導する分子機序を検討した。</p> <p>AID を恒常的に発現するトランスジェニックマウスと野生型マウスにチオアセトアミドを持続投与し慢性肝炎を惹起したところ、AID トランスジェニックマウスでは肝組織への遺伝子変異の生成頻度が増多し、肝発癌が顕著に促進することが分かった。また炎症を伴った肝組織では、様々な癌抑制遺伝子の転写が亢進しており、転写の活性化が認められた癌抑制遺伝子 Dusp6、Egr1、Id2 では、転写の亢進と相関して AID の作用による塩基変化の特徴を示す遺伝子変異が集積していた。</p> <p>以上より、慢性炎症により誘導される遺伝子の転写亢進は、AID による転写依存的な変異導入機会を増加させることにつながり、遺伝子変異の生成・蓄積を介して肝発癌を促進する可能性が示唆された。</p> <p>本研究は炎症からの肝発癌過程における遺伝子異常の生成機序の解明に貢献し、炎症発癌研究の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 1 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			